



Ta, T1 Tümörlerde TUR-Tm Sonrası Mitomisin ve Distile Su Uygulamasının Nüks Etkileri

Effects of Intravesical Mitomycin and Distilled Water on Recurrence After TUR-TM in Ta, T1 Tumors

Mitomisin ve Distile Suyun Nüks Etkileri/ Effects of Mitomycin and Distilled Water on Recurrence

Can Ali Tatar¹, Nasır Yılmaz², Ömer Gökhan Doluoğlu³, Öztuğ Adsan³

¹Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Tatvan Devlet Hastanesi, Bitlis, ³Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

Özet

Amaç

Distile suyun sitolitik etkisinden yararlanılarak transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-Tm) sırasında ve sonrasında mesane içinde dolaşan serbest tümör hücrelerinin ortadan kaldırılabilirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız, distile su ve/veya serum fizyolojik ile sulandırılan Mitomisin-C (MMC) ile yalnızca distile su kullanımının nüks üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmada Ta-T1 evrelerindeki değişici epitel hücreli karsinomlu (DHK) 43 hasta 4 gruba ayrılarak incelendi. İlk iki gruba 40mg MMC, distile su ve/veya serum fizyolojik ile sulandırılarak, diğer iki gruba ise sadece distile su ve serum fizyolojik TUR-Tm sonrası ilk 2-4 saat içinde intravezikal olarak uygulandı ve 2 saat süreyle mesane içerisinde tutuldu. Hastalar 3, 6, 9 ve 12. aylarda sistoskopik değerlendirme ile kontrol edildi.

Bulgular

Dört gruptaki hastalar arasında tümör özellikleri açısından bir fark yoktu. 12 aylık izlem süresince hastaların 5'inde (%11.6) nüks gözlemlendi. Grup I (Mitomisin + Serum Fizyolojik) ve Grup III'te (Distile su) 12 ay boyunca tümör nüksü gözlenmezken, 3. ayda Grup IV'de (Serum Fizyolojik) 3 hastada (%27.3), 6. ayda ise Grup II'(Mitomisin + distile su)de 2 hastada (%20) nüks saptandı (p=0.102).

Sonuç

Çalışmamız sonucunda MMC tedavi kolları arasında nüks gelişimi yönünden anlamlı fark tespit edilmemiştir. Distile su gibi kemoterapi dışı ajanların tümör nüksünü engellemede etkili olabileceğine dair klinik ipuçları elde edilmiş, verilerin daha çok hasta sayısı ve uzun takiplerle desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler

Distile Su, Mitomisin C, Serum Fizyolojik, Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörü.

Abstract

Aim

The elimination of floating tumor cells inside bladder during and after transurethral resection of tumor (TUR-Tm) due to the cytolytic effects of distilled water has been demonstrated. In this study, our aim is to compare the effects of diluted mitomycin-C (MMC) with distilled water and/or saline with distilled water alone on early recurrence risk.

Material and Methods

43 patients with Ta-T1 stage transitional cell carcinoma (TCC) have been investigated in 4 groups. MMC 40mg diluted with distilled water and/or saline was applied to the first two groups. Distilled water and saline alone were administered to the other two groups. All instillations were done intravesically within 2-4 hours after resection and kept inside for 2 hours. Patients were controlled in 3, 6, 9 and 12th months by cystoscopic evaluation.

Results

No differences were obtained among patients in the study groups in terms of tumor characteristics. Recurrence was observed only in 5 patients (11.6%) during 12 month follow-up period. Although, there was no recurrence in group I (MMC+ saline) and III (distilled water), recurrence was detected in group IV (saline) (3 patients, 27.3%) at 3th month and in group II (MMC+ distilled water) (2 patients, 20%) at 6th month (p=0.102).

Conclusions

According to our preliminary results there were no significant differences in terms of development of recurrence among treatment groups. Clinical clues have been obtained about non-chemotherapeutic agents, such as distilled water, might be effective in preventing recurrence of the tumor. Supporting our data with more number of patients and longer follow-up was concluded for further researches.

Keywords

Distilled Water, Mitomycin C, Saline, Non-muscle Invasive Bladder Cancer.

DOI: 10.4328/JCAM.330

Received: 04.08.2010 Accepted: 23.08.2010 Printed: 01.09.2011 J Clin Anal Med 2011;2(3):27-9

Corresponding Author: Can Ali Tatar, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kızılay sok No:4 Sıhhiye, Altındağ/Ankara, Türkiye.

E-posta: drcateter@gmail.com, Phone: +90312 306 15 48-312 306 15 34 Faks: 312 311 63 51

Giriş

Mesane kanseri, ürogenital tümörler içerisinde ikinci sırada yer almakta olup en sık görülen beşinci malignite tipidir. Ürotelyal mesane kanser vakalarının %75-85'inde hastalık tanı anında mukoza (evre Ta-CIS) veya submukozaya (evre T1) sınırlıdır [1]. Hastaların yaklaşık %50-70'inin takiplerinde nüks saptanmakta, bunların da %10-30'unda progresyon gözlenmektedir [2]. Bu nedenlerle kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde (KI-OMK) nüks ve progresyonun önlenmesi veya geciktirilmesi önem taşımakta ve buna yönelik tedaviler halen araştırılmaktadır [3]. Erken tek doz kemoterapi uygulamasının amacı, transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-Tm) sonrasında mesanenin diğer alanlarında ortaya çıkabilecek tümör hücre implantasyonunu engelleyerek erken nüksü önlemektir. Farklı çalışmaların meta analizinde, TUR-Tm sonrası erken dönem tek doz instilasyonun nüks riskini %39 azalttığı gösterilmiştir [4]. Günümüz pratiğinde erken tek doz intravezikal instilasyonda en sık kullanılan kemoterapötik ajanlardan biri mitomisin-C (MMC)'dir. İntravezikal kemoterapinin uzun dönem sonuçlarının incelendiği bir çalışmada nüks oranları MMC ve kontrol kollarında sırasıyla %37 ve %52 olarak bulunmuştur [5].

MMC, Streptomyces türlerinden elde edilen, antimikrobiyal ve antikanseröjen alkilleyici bir ajandır. 20-60mg doz aralığında antikanseröjen olarak kullanılmakla birlikte, sıklıkla 40mg dozda uygulanmaktadır [6, 7].

Distile suyun (DS) çeşitli tümör hücreleri üzerinde ozmotik sitolitik etkisi olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır [8]. DS'nin sitolitik etkisinden yararlanılarak TUR-Tm sırasında ve sonrasında mesane içinde dolaşan serbest tümör hücrelerinin ortadan kaldırılabilceği, bunun sonucunda da nüksün azaltılabileceği düşünülmektedir [8].

Biz de bu tartışmaların ışığında adjuvan tedavide DS ve serum fizyolojik (SF) ile sulandırılan MMC ile yalnızca DS kullanımının nüks üzerine etkilerini klinik düzeyde karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Şubat 2007 ile Ocak 2009 tarihleri arasında kliniğimizde yüzeysel primer mesane tümörü tanısıyla TUR-Tm yapılan, histopatolojik tanısı değişici epitel hücreli karsinom (DHK) olarak saptanan ve evresi Ta-T1 olarak belirlenen 43 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Rezeksiyon öncesinde sistoskopik değerlendirilmesi yapılan hastaların tümör odak ve sayıları haritalanarak toplam tümör çapları hesaplandı. Rezeksiyon sonrası elde edilen materyaller histopatolojik olarak incelenerek tümörün evre ve

derecesi belirlendi. Hastaların derece ve evrelendirilmesi TNM 2002 ve WHO 2004 sınıflandırılmalarına göre yapıldı. DHK haricinde tümör patolojisine sahip olan, kas invaziv mesane tümörü ve Tis saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar sıralı rastgele yöntemiyle 4 gruba randomize edildi.

İntravezikal uygulama TUR-Tm sonrası erken dönemde; ilk 2-4 saat içinde; yapıldı. Grup I'de MMC ve SF, grup II'de ise MMC ve DS birlikte uygulandı. Grup III'te yalnızca DS uygulanırken kontrol grubu olarak belirlenen grup IV'te yalnızca SF kullanıldı. Uygulamalar sırasında kullanılan MMC dozu 40mg, DS ve SF miktarları ise 40-60ml olacak şekilde belirlendi. Uygulanan materyal iki saat süreyle mesane içerisinde tutuldu.

T1 evresindeki 7 hastaya standart 6 hafta immün BCG uygulandı. Hiçbir hasta re-Tur için çağırılmadı. Hastalar 3, 6, 9 ve 12. aylarda sistoskopik değerlendirme ile kontrol edildi.

Verilerin analizi SPSS (Windows 11.5) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş için ortalama şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arası yaş ortalama farklılıkları Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson'un Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 43 hasta, 4 gruba ayrılarak 12 ay boyunca izlendi. Hasta gruplarının tümör özellikleri ve dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların tümü 12 aylık izlem süresini tamamlamıştır. İzlem süresince hastaların toplam 5 tanesinde (%11.6) nüks gözlenmiştir. Gruplara göre nüks oranları Tablo 2'de

gösterilmiştir. Grup I (Mitomisin + SF) ve Grup III'te (distile su) 12 ay boyunca tümör nüksü gözlenmezken, 3. ayda Grup IV'te (SF) 3 hastada, 6. ayda ise Grup II'de (Mitomisin + distile su) 2 hastada nüks saptandı. Nüksler açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.102$).

Grup II'de nüks saptanan hastaların tümünde, Grup IV'deki hastaların ise birinde multiple tümöre rastlandı. Nüks görülen 5 hastanın 3'ünde primer patolojik evre T1 iken, diğer iki hasta Ta evresindeydi. Nüks gelişen hastaların hiçbirinde progresyon gözlenmedi.

Tartışma

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri (KIOMK), kasa invaziv olanlara göre daha iyi sağ kalıma sahip olmakla birlikte, yüksek nüks oranlarına ve progresyon olasılığına sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı mesane

Tablo 1. Hasta Grupları ve Tümör Özellikleri

Değişkenler	Grup I (n=11)	Grup II (n=10)	Grup III (n=11)	Grup IV (n=11)	P
Yaş	66.0 (11.9)	60.7 (12.1)	62.1 (13.1)	65.4 (8.3)	0.670
Cinsiyet					0.181
Erkek	9 (%81.8)	8 (%80)	8 (%72.7)	11 (%100)	
Kadın	2 (%18.2)	2 (%20)	3 (%27.3)	-	
Tümör Evresi					0.641
T ₀	8 (%72.7)	9 (%90)	10 (%90.9)	9 (%81.8)	
T ₁	3 (%27.3)	1 (%10)	1 (%9.1)	2 (%18.2)	
Tümör Derecesi					0.149
Düşük	6 (%54.5)	9 (%90)	10 (%90.9)	9 (%81.8)	
Yüksek	5 (%45.5)	1 (%10)	1 (%9.1)	2 (%18.2)	
Odak Sayısı					0.313
Tek	4 (%36.4)	4 (%40)	8 (%72.7)	6 (%54.5)	
Çok	7 (%63.6)	6 (%60)	3 (%27.3)	5 (%45.5)	
Boyut					0.368
≤3 cm	8 (%72.7)	6 (%60)	10 (%90.9)	9 (%81.8)	
>3 cm	3 (%27.3)	4 (%40)	1 (%9.1)	2 (%18.2)	

$p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir.

Tablo 2. Gruplara Göre Nüks Oranları

Nüks	Grup I n=11 (%)	Grup II n=10 (%)	Grup III n=11 (%)	Grup IV n=11 (%)	P
Yok	11 (%100)	8 (%80)	11 (%100)	8 (%72.7)	0.102
Var	-	2 (%20)	-	3 (%27.3)	

$p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir.

kanserleri sadece epidemiyolojik değil aynı zamanda ekonomik bir sorundur. Bu nedenle nüksün önlenmesi veya geciktirilmesi önemlidir [9].

KIOMK standart tedavisinde kullanılan adjuvan intravezikal tedavi yöntemleri, TUR-Tm sonrası ortamdaki rezidüel tümör hücrelerini yok ederek nüks ve progresyonu önleme amacıyla kullanılmaktadır [10, 11].

Tümör nükslerini açıklayan teorilerden bir tanesi; rezeksiyon sırasında dökülerek ortamda yüzer halde bulunan tümör hücrelerinin, özellikle mukozanın hasarlı bölgelerine implante olarak gelişmesi ve çoğalması ile tekrar tümör oluşumudur [12]. Eksfoliyel tümör hücrelerinin mesane mukozasına implantasyon mekanizmasının incelendiği in vitro bir çalışmada TUR-Tm sonrası ilk saatte hücrelerin mukoza ile bağlantılarının başladığı ve 24 saatte maksimuma ulaştığı tespit edilmiştir [13]. Bu bilgilerden yola çıkılarak, primer tümörün rezeksiyonundan kısa bir süre sonra uygulanacak olan intravezikal kemoterapi ile tümör nüksünü azaltmanın mümkün olabileceği düşünülebilir. Burada gerçekleşmesi beklenen olay, mesane içerisinde yüzer halde bulunan tümör hücrelerinin tahrip edilmesi veya bazal membrana yapışmalarının engellenmesidir.

Eksfoliyel hücrelerin mukozaya implantasyonunun intravezikal sitotoksik ajanlar ile önlenmesi ve nükslerin azaltılmasına yönelik yapılan bir in vitro çalışmada DS, MMC ve çeşitli ajanların etkileri karşılaştırılmış; MMC'nin 10 dakikada, diğer ajanların ise 30-60 dakikada maksimum etkinliğe ulaştığı tespit edilmiştir. Bu fark haricinde MMC ve DS arasında tümör hücre implantasyonunun önlenmesi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada DS ile inkübe edilmiş tümör hücrelerinin %77'si 1 saat içinde lizise uğramış, canlılığını sürdürebilen hücrelerde de ekstrasellüler matrikse (ECM) yapışmada bozukluk saptanmıştır. ECM'ye yapışmayı başaran az sayıdaki hücrede ise 24 saat içinde şişme ve geniş vakuollerin oluştuğu tespit edilmiştir. Buna göre, eksfoliyel hücrelerin tahrip edilmesi maksadıyla DS kullanılacaksa, maruziyet süresinin en az 30 dakika olması önerilmektedir [8].

Mesane tümörlerinde iyatrojenik tümör hücre implantasyonunun araştırıldığı bir çalışmada, TUR-Tm sırasında ve TUR-Tm sonrasında normal mukozadan biyopsi alınan iki grup karşılaştırılmış ve gruplar arasında nüks açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Gözlenen bu etkinin işlemler sırasında kullanılan distile suya bağlı olabileceği düşünülmüştür [14].

Eksfoliyel DHK hücreleriyle yapılan başka bir çalışmada, distile su ve serum fizyolojik ile sulandırılarak uygulanan kemoterapötiklerin etkileri karşılaştırılmış; distile suyun hücrelere etkisinin

daha hızlı ve kuvvetli olduğu gözlenmiştir. Ayrıca DS'nin, SF ile sulandırılmış kemoterapötik ajanlara göre daha etkili olduğu, DS ile sulandırılmış kemoterapötik ajanlarla etkinliğinin ise benzer olduğu sonucuna varılmıştır [15]. Bu sonuçlara göre TUR sırasında ve sonrasında da tümör hücre reimplantasyonunu önleme umudu ile irrigasyon sıvısı olarak distile su kullanımı bir seçenek olarak düşünülebilir.

Çalışmamız sonucunda, DS ve DS ile sulandırılan MMC tedavisi kolları arasında nüks gelişimi yönünden anlamlı fark tespit edilmemiştir. Az sayıda hastada nüks gelişmiş, hiç birinde progresyon gözlenmemiştir. Nükslerin oranları ve dağılımları da gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Çalışmamızda nüks saptanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte bu hastaların yüksek-orta risk grubunda oldukları gözlenmiştir. Düşük risk grubundaki hastalarda tedavi kolları arasında nüks gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Tek, primer KIOMK'lar ilk nüks zamanı ve nüks oranı ile değerlendirildiğinde düşük risk grubundadır [16, 17]. Multiple tümörler ise nüks açısından yüksek riske sahip olup, tekrarlayan intravezikal ilaç uygulamaları ile tedavi edilir. İki gruba benzer tedavi programına tabi tutmak, düşük riskli grupta fazladan tedavi anlamına gelebilir [18]. Diğer taraftan, düşük risk grubunda adjuvan kemoterapinin yalnızca TUR-Tm ile karşılaştırıldığında, nüksü anlamlı oranda azalttığı genel kabul görmüştür [17]. Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda, düşük riskli hasta grubunda TUR-Tm sonrası adjuvan tedavide DS uygulanmasının mantıklı bir yaklaşım olduğu düşünülebilir. DS'nin, ozmotik sitoliz etkisiyle yüzer haldeki tümör hücrelerini tahrip ederek nüks gelişimini azaltması yanında, olumsuz yan etkilerinin bulunmaması ve düşük maliyeti ile adjuvan tedavide faydalı bir alternatif olabileceği açıktır. Bu yaklaşımla düşük risk grubundaki hastalarda yalnızca cerrahi tedavi ile yetinmek zorunda kalınmadığı gibi, kemoterapötik ajanlarla fazladan tedavi de yapılmamış olunacaktır.

Çalışmamız nüks açısından gruplar arasında fark göstermemiş olmakla birlikte, bir ön rapor olması nedeniyle kısıtlı hasta sayısına sahiptir. Ancak, DS gibi kemoterapi dışı ajanların tümör nüksünü engellemede etkili olabileceğine dair klinik ipuçları elde edilmiştir. Daha düşük maliyete sahip ve daha az riskli alternatif tedavilerin geliştirilmesi için elde edilen verilerin histopatolojik ve moleküler düzeydeki ileri çalışmaları desteklenmesi gerekmektedir. Beklenenden daha az sayıda nüks gözlenmesi ise takip süresinin uzatılmasının ve hasta sayısının artırılmasının gerekliliğinin bir göstergesi olarak düşünülebilir.

Kaynaklar

- Rosai J. Transitional Cell Carcinoma, In: Ackerman's Surgical Pathology Volume 1 8th ed. New York City: CRC Press; 1995. p. 1195-1204.
- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T. Cancer Statistics 2001. CA Cancer J Clin. 2001; 51: 15-36.
- Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second Transurethral Resection of Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Must-Even for Experienced Urologists. Urol Int. 2004; 72: 99-102.
- Slyvester R, Oosterlinck W, Van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol. 2004; 171: 2186-90.
- Lamm DL. Long Term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am. 1992; 19: 573-80.
- Amling CL. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. Curr Probl Cancer. 2001; 25: 219-78.
- Hamdy FC, Hastie KJ, Kerry R, Williams JL. Mitomycin-C in Superficial Bladder Cancer. Is Long-term Maintenance Therapy Worthwhile After Initial Treatment? Br J Urol. 1993; 71: 183-86.
- Pode D, Aviva T, Horowitz A, Volodovsky I, Shapiro A, Biran S. Prevention of human bladder tumor cell implantation in an in-vitro assay. J Urol. 1987; 137: 777-81.
- Jemal A, Tiwari RC, Murray T. Cancer Statistics 2004. CA Cancer J Clin. 2004; 54: 8-29.
- O'Donnell MA. Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. Urol Clin North Am. 2005; 32: 121-31.
- Alkowicz SB. Management of superficial bladder cancer, In: Campbell's Urology Walsh, Retik, Vaughan, Wein. 8th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2002. p. 2785-96.
- Bouffloux C, Kurth K, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, Sylvester R. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus long term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol. 1995; 153: 934-41.
- Pode D, Horowitz A, Volodovsky I. The mechanism of human bladder tumour implantation in an in-vitro model. J Urol. 1986; 136: 482-6.
- Mack D, Rammal E, Jakse G. Iatrogenic tumor cell implantation in bladder carcinoma. Urologe A. 1988; 27: 99-104.
- Levin DR, Moskovitz B. Distilled water versus chemotherapeutic agents for transitional bladder carcinoma. Eur Urol. 1986; 12: 418-21.
- Dalesio O, Schulman C, Sylvester R. Prognostic factors in superficial bladder tumor. A study of European Organization for Research on Treatment of cancer: Genitourinary tract cancer cooperative group. J Urol. 1983; 129: 730-3.
- Kurth K, Schroder F, Tunn H. Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder cancer: preliminary results of a European organization for research on treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin, hydrochloride, ethoglucid and transurethral resection alone. J Urol. 1984; 132: 258-62.
- Kurth K, Bouffloux C, Sylvester R. Is there an optimal treatment scheme for adjuvant intravesical therapy? Prog Clin Biol Res. 1988; 269: 525-37.